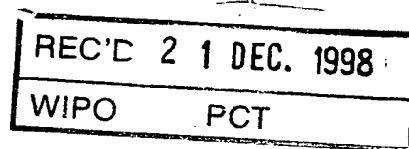


FR98/02576



BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le **08 DEC. 1998**

**PRIORITY
DOCUMENT**
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS Cédex 08
Téléphone : 01 53 04 53 04
Télécopie : 01 42 93 59 30



REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

Confirmation d'un dépôt par télécopie ☐

Cet imprimé est à remplir à l'encre noire en lettres capitales

Réservé à l'INPI

DATE DE REMISE DES PIÈCES **03 DEC 1997**
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL **97 15230 -**
DÉPARTEMENT DE DÉPÔT **75**
DATE DE DÉPÔT **03 DEC 1997**

1 NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE

Monsieur André BOURGOUIN
BEAUFOR IPSEN
S.C.A.F. (Service Brevets & Marques)
42 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

n° du pouvoir permanent LC 041 références du correspondant RS CAS 258-DD 01 44 30 43 43 téléphone

2 DEMANDE Nature du titre de propriété industrielle

☒ brevet d'invention ☐ demande divisionnaire

☐ certificat d'utilité ☐ transformation d'une demande de brevet européen

☐ demande initiale

☐ brevet d'invention

☐ certificat d'utilité n°

date

Établissement du rapport de recherche

☐ différé ☒ immédiat

Le demandeur, personne physique, requiert le paiement échelonné de la redevance

☐ oui

☐ non

Titre de l'invention (200 caractères maximum)

Utilisation d'extraits de ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction

3 DEMANDEUR (S) n° SIREN : 3 0 8 1 9 7 1 8 5 code APE-NAF 7 4 1 J

Nom et prénoms (souligner le nom patronymique) ou dénomination

SOCIÉTÉ DE CONSEILS DE RECHERCHES ET D'APPLICATIONS
SCIENTIFIQUES (S.C.R.A.S.)

Forme juridique

Société Anonyme

Nationalité (s) Française

Adresse (s) complète (s)

51/53 rue du Docteur Blanche
75016 PARIS

Pays

FRANCE

En cas d'insuffisance de place, poursuivre sur papier libre ☐

4 INVENTEUR (S) Les inventeurs sont les demandeurs

☐ oui

☒ non

Si la réponse est non, fournir une désignation séparée

5 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES

☐ requise pour la 1ère fois

☐ requise antérieurement au dépôt : joindre copie de la décision d'admission

6 DÉCLARATION DE PRIORITÉ OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE LA DATE DE DÉPÔT D'UNE DEMANDE ANTÉRIEURE

pays d'origine

numéro

date de dépôt

nature de la demande

7 DIVISIONS antérieures à la présente demande n°

date

n°

date

8 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE

(nom et qualité du signataire - n° d'inscription)

SIGNATURE DU PRÉPOSÉ À LA RÉCEPTION

SIGNATURE APRES ENREGISTREMENT DE LA DEMANDE À L'INPI

A. BOURGOUIN, mandataire



Utilisation d'extraits de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction

L'invention concerne l'utilisation d'extraits de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

- 5 Il est déjà connu que les extraits de Ginkgo biloba présentent une activité dans le domaine cardio-vasculaire (notamment la réduction de l'adhésion des plaquettes), dans le domaine nerveux central (notamment une activité neuroprotective) ou dans le système neuro-sensoriel (notamment une protection rétinienne) ; cf. par exemple DeFeudis et coll., Ginkgo Biloba Extract (EGb 761), Pharmaceutical Activities and Clinical applications
10 (Elsevier, Paris, 1991). Leur préparation a fait l'objet d'un certain nombre de brevets, parmi lesquels on peut citer les brevets européens EP 431 535 et EP 431 536, et le brevet américain US 5,389,370.

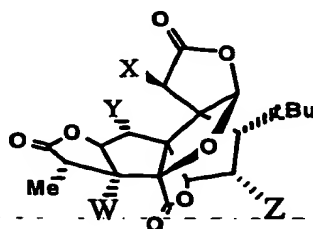
- Or la demanderesse vient de trouver que certains extraits de Ginkgo biloba possèdent en outre de nouvelles propriétés pharmacologiques intéressantes, à savoir de faciliter le
15 sevrage de sujets alcooliques ou drogués, et de façon plus générale de sujets dépendants d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction. Elle a pu constater que l'administration de ces extraits a pour effet une atténuation des symptômes de sevrage.

- L'invention a donc pour objet l'utilisation de ces extraits pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance
20 engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

- Par drogues toxicomanogènes, on entend notamment la morphine et ses dérivés, l'opium et les drogues opiacées, la cocaïne, le crack, et de façon plus générale toutes les substances, y compris toute substance médicamenteuse, dont un sujet peut devenir
25 dépendant.

Par extrait de *Ginkgo biloba*, on entend au moins un des composés individuels qui puisse être obtenu par extraction de l'arbre de *Ginkgo biloba* L., et notamment un composé flavonoïdique ou un terpène tel un ginkgolide ou un bilobalide, ou encore un mélange de ces derniers. De préférence, l'extrait utilisé sera tel qu'il contienne une quantité efficace de ginkgolides. Pour les utilisations selon l'invention, on pourra par exemple choisir un

Par ginkgolide, on entend tous les ginkgolides naturels obtenus à partir de l'arbre de *Ginkgo biloba*, ainsi que les ginkgolides synthétiques et leurs dérivés (résultant par exemple d'une réaction d'acétylation ou d'alkoxylation) et sels pharmaceutiquement actifs. Les ginkgolides utilisés pourront par exemple être le ginkgolide A, le ginkgolide B, le ginkgolide C, le ginkgolide J ou le ginkgolide M (structures données dans le schéma ci-dessous ; ces composés peuvent être isolés à partir d'extraits de feuilles de *Ginkgo biloba* - voir *GINKGOLIDES, Chemistry, Biology, Pharmacology and Clinical Perspectives*, Edité par P. Braquet, J.R. Prous Science Publishers, notamment Volumes 1 (1988) et 2 (1989)). On pourra également utiliser des dérivés glycosylés de ginkgolides ou de dérivés alkoxylés ou acétylés de ginkgolides. Par dérivé alkoxylé de ginkgolide, on entend un dérivé de ginkgolide comportant au moins un groupe alkoxy, linéaire ou ramifié, à la place d'un groupe hydroxy (ces composés sont décrits dans la demande de brevet français FR 88.14392). De la même façon, par dérivé acétylé de ginkgolide, on entend un dérivé de ginkgolide comportant au moins un groupe acétate à la place d'un



Ginkgolide	W	X	Y	Z
A	OH	OH	H	H
B	OH	OH	OH	H
C	OH	OH	OH	OH
J	OH	OH	H	OH
M	H	OH	OH	OH

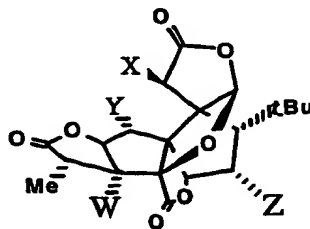
Structure des ginkgolides A, B C, J et M

Par extrait de type EGb 761, on entend un extrait de composition sensiblement identique à celle de l'extrait standardisé EGb 761 tel qu'il a été défini notamment dans l'article suivant : K. Drieu, La presse médicale, 31, 25 septembre 1986, supplément consacré à l'extrait de Ginkgo biloba (EGb 761), 1455-1457 ; ou dans les brevets européens
5 EP 431 535 et EP 431 536 ; par extrait de type EGb 761, on entend donc notamment des extraits de Ginkgo biloba comprenant de 20 à 30 % de flavoneglycosides, de 2,5 à 4,5 % de ginkgolides A, B, C et J, de 2 à 4 % de bilobalide, moins de 10 % de proanthocyanidines et moins de 10 ppm, et de préférence moins de 5 ppm, de composés de type alkylphénols, et en particulier les extraits de Ginkgo biloba comprenant environ
10 24 % de flavoneglycosides, 3,1 % de ginkgolides A, B, C et J, 2,9 % de bilobalide, 6,5 % de proanthocyanidines et moins de 1 ppm de composés de type alkylphénols. Par extrait de type CP 401, on entend des extraits tels que ceux qui sont présentés dans le brevet US 5,389,370, notamment les extraits de Ginkgo biloba contenant de 5,5 à 8 % de ginkgolides A, B, C et J, de 40 à 60 % de flavoneglycosides et de 5 à 7 % de
15 bilobalide, et tout particulièrement les extraits contenant environ 7 % de ginkgolides A, B, C et J, 50 % de flavoneglycosides et 6 % de bilobalide.

Selon un autre aspect de l'invention, l'extrait de Ginkgo biloba utilisé comportera plus de 5 % de ginkgolides, et plus préférentiellement plus de 50 % de ginkgolides.

L'invention concerne aussi l'utilisation d'un ginkgolide ou d'un de ses dérivés ou sels
20 pharmaceutiquement actifs pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes. De préférence, le ginkgolide utilisé pour cet aspect de l'invention sera le ginkgolide A ou le ginkgolide B.

25 L'invention concerne également l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



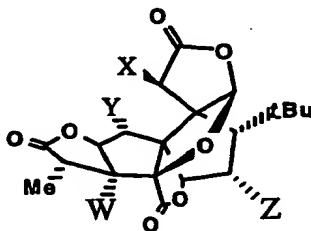
(I)

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

- 5 L'invention concerne de préférence l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



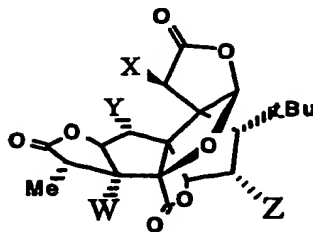
(I)

dans laquelle X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;
- 10 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical
- 15 OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;
- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;
- 20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

L'invention concerne tout particulièrement l'utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

dans laquelle X représente un radical OH ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un
5 disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues, et :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z
représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire
10 ou ramifié et Z représente H ;

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la
consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle
notamment l'alcool, le tabac, les amphétamines, les drogues toxicomanogènes.

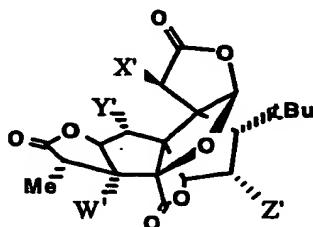
15 Par radical alkoxy linéaire ou ramifié, on entend dans la présente description un radical
alkoxy dont la chaîne carbonée, linéaire ou ramifiée, compte de 1 à 6 atomes de carbone.
Par dérivé ou analogue des mono- ou disaccharides, on entend des composés comme la
N-acétylglucosamine, la N-acétylalosamine, la galactosamine, la mannoseamine, la N-
tosylhydrazone, etc.

20 De préférence, O-G_S sera choisi de telle sorte que G_S-OH appartienne au groupe composé
de l'abéquose, du rhamnose, de l'arabinose, du ribose, du xylose, du 2-déoxy-ribose, du
glucose, du galactose, du mannose, du 2-déoxyglucose, du fructose, du fucose, de la N-
acétylglucosamine, de la N-acétylalosamine, de la galactosamine, de la mannosamine, du
saccharose, du lactose, du maltose, du cellobiose et du tréhalose. De façon encore plus
25 préférentielle, O-G_S sera choisi de telle sorte que G_S-OH appartienne au groupe composé
du glucose et du lactose.

L'invention concerne donc notamment des dérivés glycosylés des ginkgolides, plus particulièrement ceux des ginkgolides A et B, les groupes glycosyle adaptés pour l'invention étant décrits précédemment.

5 Les différents procédés pour obtenir les dérivés glycosylés des ginkgolides ou des ginkgolides alkoxylés (c'est à dire ceux résultant d'une réaction de glycosylation effectuée sur au moins un des groupes OH des ginkgolides ou de leurs dérivés alkoxylés) sont décrits ci-après.

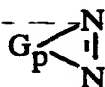
Ces procédés comprennent principalement une étape de glycosylation, laquelle consiste en une réaction d'un composé de formule générale (III) représentée ci-dessous,



(III)

dans laquelle W', X', Y' et Z' représentent indépendamment un radical H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_X, G_X étant un groupe protecteur d'un groupe hydroxy pouvant de préférence être éliminé en milieu neutre ou basique, étant entendu que l'un au moins de W', X', Y' et Z' représente OH,

15 avec une glycosyl diazirine de formule générale (II) représentée ci-dessous, la réaction s'effectuant de préférence dans du THF à des températures de préférence comprises entre 20 et 60 °C.



(II)

20 Le composé (II) est une diazirine dérivée d'un sucre G_p-OH dont tous les groupes hydroxy sauf celui porté par le carbone anomérique ont été protégés, par exemple par des radicaux benzyle ou silyle, tandis que le groupe hydroxy en position anomérique et l'hydrogène porté par le même atome de carbone ont été substitués par un groupe azi.

Ces procédés peuvent également comprendre une ou plusieurs étapes de protection et/ou déprotection de groupes hydroxy. Pour ces étapes, l'homme du métier utilisera les méthodes classiques à sa disposition (Greene, T., *Protective Groups in Organic Synthesis* 10-86 (John Wiley & Sons 1981)) et il choisira de préférence des groupes protecteurs qui peuvent être éliminés en milieu basique ou neutre.

La réaction de glycosylation donnera généralement, dans le cas où un excès de glycosyldiazirine est employé, un mélange des dérivés mono- et diglycosylés pour le ginkgolide A ou un mélange des dérivés mono-, di- et triglycosylés pour le ginkgolide B.

Dans tous les cas où on obtient un mélange de produits, on procédera à une séparation de ces produits selon les méthodes connues de l'homme du métier (notamment, filtration sur silice ou chromatographie liquide haute performance avec un éluant adapté, ou encore cristallisation ou recristallisation dans un solvant adéquat).

Les sucres ou dérivés de sucres utilisables pour la glycosylation des ginkgolides peuvent être notamment l'abéquose, le rhamnose, l'arabinose, le ribose, le xylose, le 2-déoxy-ribose, le glucose, le galactose, le mannose, le 2-déoxyglucose, le fructose, le fucose, le saccharose, le lactose, le maltose, le cellobiose, le tréhalose la N-acétylglucosamine, la N-acétylalloamine, la galactosamine, la mannosamine, ou des dérivés de ces composés, notamment les diazirines correspondantes, ou encore des N-arylsulfonylhydrazones comme la N-tosylhydrazone et leurs sels.

Lorsque la méthode employée est l'addition de glycosyl diazirines (méthode générale décrite dans Briner, K., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1371 (1989)), on pourra notamment utiliser les diazirines suivantes :

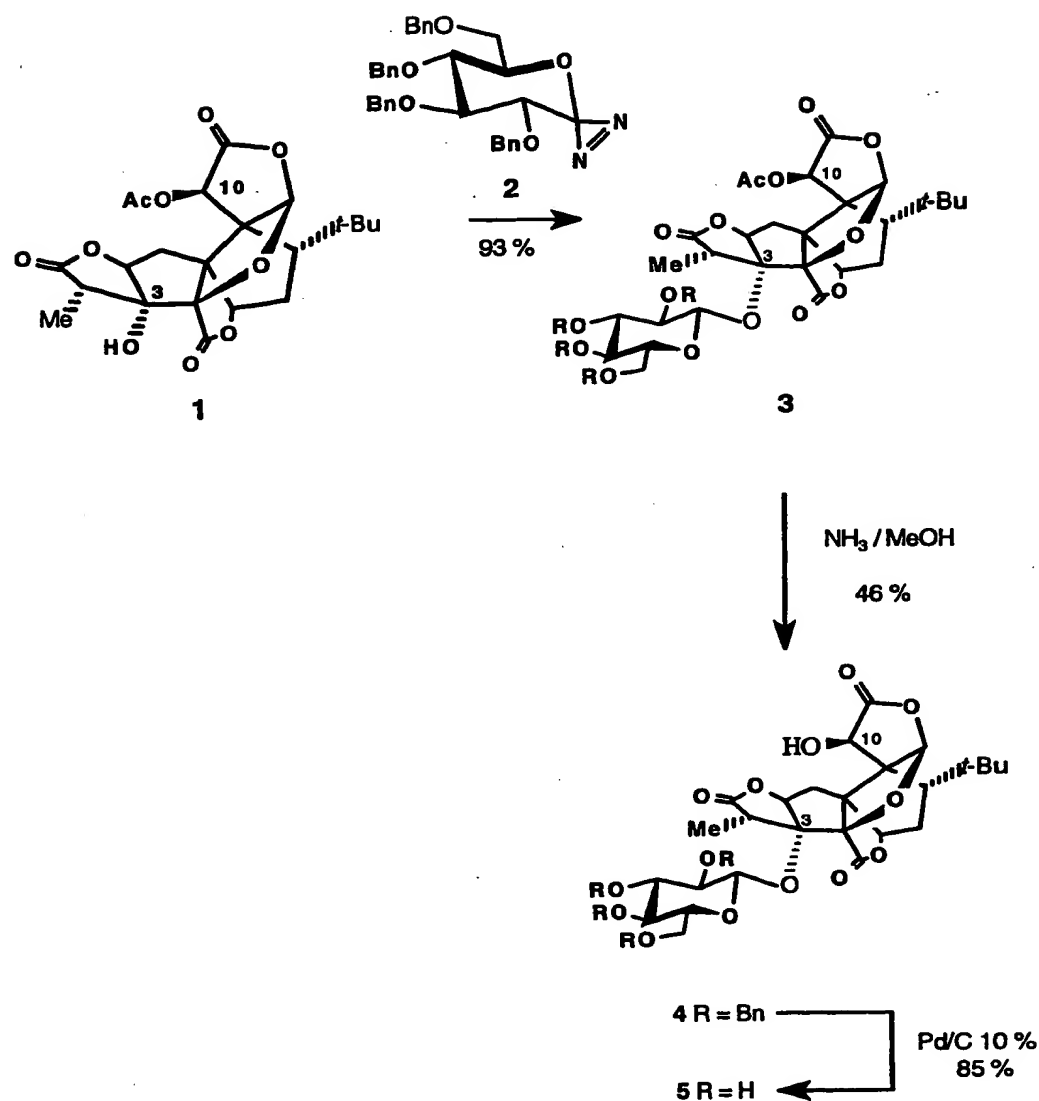
- 1-azi-2,3,4,6-tétra-O-benzyl-1-déoxy-D-glucopyranose ou 1-azi-1-déoxy-2,3:5,6-di-O-isopropylidène-D-mannofurannose (synthèses décrites dans Briner, K., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **75**(2), 621-637 (1992)) ;
- 1-azi-2,3,4,6-tétra-O-benzyl-1-déoxy-D-galactopyranose (synthèse décrite dans Briner, K., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **73**(6), 1764-1779 (1990)) ;
- 1-azi-2,3,4,6-tétra-O-benzyl-1-déoxy-D-mannopyranose (synthèse décrite dans Vasella, A., Witzig, C., Waldruff, C., Uhlmann, P., Briner, K., et al., *Helv. Chim. Acta*, **76**(8), 2847-2875 (1993)) ;
- 2-acétamido-1,5-anhydro-1-azi-3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-1,2-didéoxy-D-allitol (synthèse décrite dans Vasella, A., Dhar, P., Witzig, C., *Helv. Chim. Acta*, **76**(4), 1767-1778 (1993) et Linden, A., Vasella, A., Witzig, C., *Helv. Chim. Acta*, **75**(5), 1572-1577 (1992)) ;

- 1,5-anhydro-1-azi-2-déoxy-3,4,6-tri-O-pivaloyl-D-glucitol (synthèse décrite dans Takahashi, Y., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **75**(5), 1563-1571 (1992)) ;
 - 1,5-anhydro-1-azi-2,3,4,6-tétra-O-pivaloyl-D-glucitol ou 2-acétamido-1,5-anhydro-1-azi-3-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-1,2-didéoxy-D-glucitol (synthèses décrites dans Vasella, A., Witzig, C., Waldruff, C., Uhlmann, P., Briner, K., et al., *Helv. Chim. Acta*, **76**(8), 2847-2875 (1993)) ;
 - 1,5-anhydro-1-azi-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-benzylidène-D-mannitol (synthèse décrite dans Uhlmann, P., Briner, K., et al., *Helv. Chim. Acta*, **76**(8), 2847-2875 (1993)) ;
 - 1,5-anhydro-1-azi-2,3-di-O-benzyl-4,6-O-(4-méthoxybenzylidène)-D-glucitol (synthèse décrite dans Vasella, A., Witzig, C., Waldruff, C., Uhlmann, P., Briner, K., et al., *Helv. Chim. Acta*, **76**(8), 2847-2875 (1993)) ;
 - 2-acétamido-1,5-anhydro-1-azi-3,4,6-tri-O-benzyl-2-déoxy-D-glucitol (synthèse décrite dans Vasella, A., Witzig, C., Waldruff, C., Uhlmann, P., Briner, K., et al., *Helv. Chim. Acta*, **76**(8), 2847-2875 (1993)) ;
 - 1-azi-1-déoxy-2,3:4,6-di-O-isopropylidène-D-glucopyranose (synthèse décrite dans Uhlmann, P., Harth, E., Naughton, A.B., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **77**(8), 2335-2340 (1994)) ;
 - (Z)-N'-2,3,5-tri-O-benzyl-D-(ribofuranosylidène)toluène-4-sulfonohydrazide ou (Z)-N'-2,3,5-tri-O-benzyl-D-(arabinofuranosylidène)toluène-4-sulfonohydrazide (synthèse décrite dans Mangholz, S.E., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **78**(4), 1020-1035 (1995)) ;
 - 1-azi-2,3,6-tri-O-benzyl-4-O-[2,3,4,6-tétra-O-benzyl-D-galactopyranosyl]1-déoxy-D-glucopyranose (synthèse selon Briner, K., Vasella, A., *Helv. Chim. Acta*, **72**, 1371 (1989)).
- 25 L'homme du métier pourra bien sûr choisir d'autres composés du même type s'il le juge nécessaire.

Les solvants utilisables pour la réaction de glycosylation sont le 1,4-dioxane, le THF, le toluène, le chlorure de méthylène ou le 1,2-dichloroéthane. De préférence, on utilisera le THF.

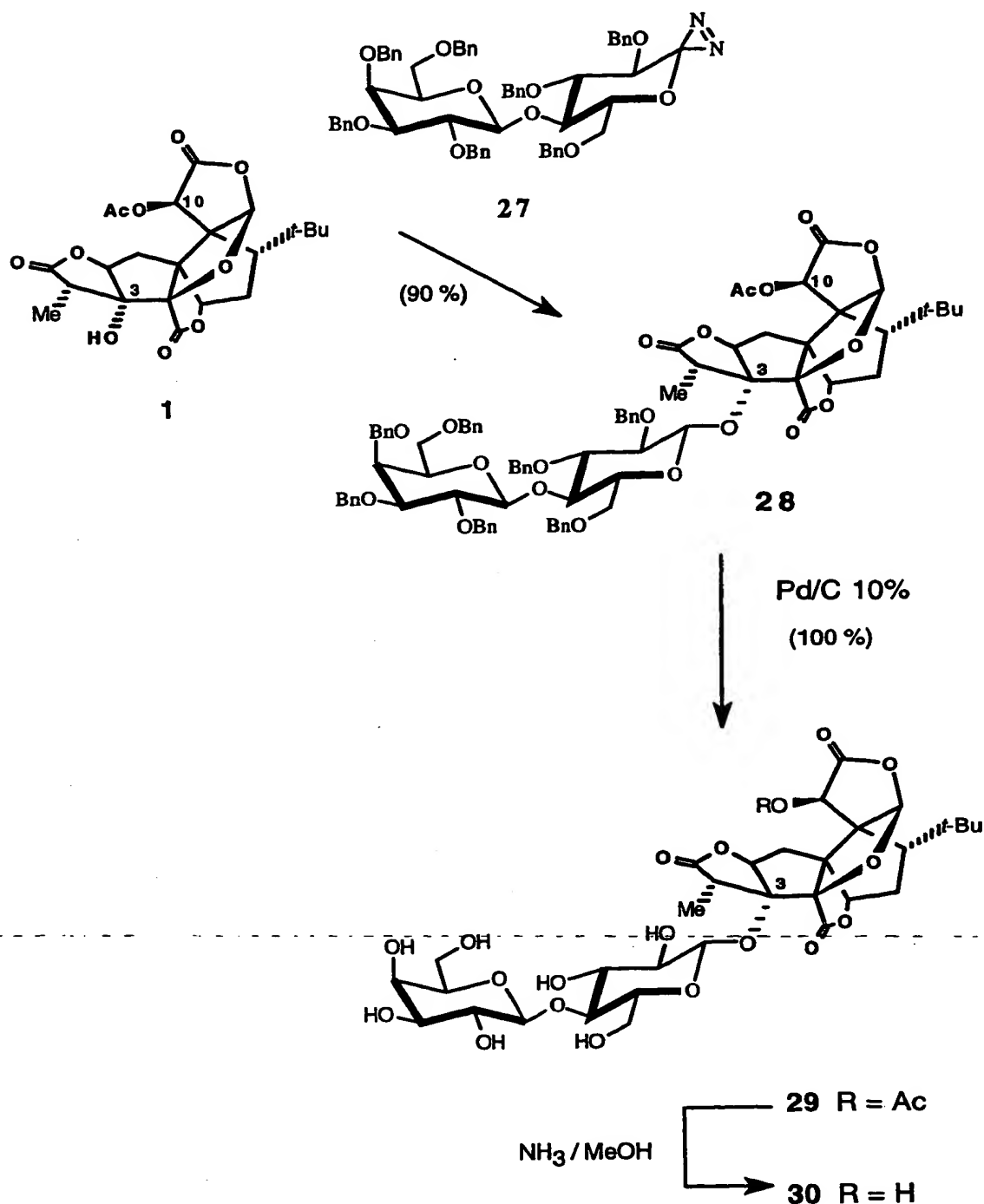
- 30 Les conditions réactionnelles peuvent être des conditions thermiques ou photolytiques. Pour les conditions thermiques, on travaillera à des températures comprises de préférence entre 25 et 60° C. Pour les conditions photolytiques, on travaillera à basse température, typiquement entre -80° C et -60° C, avec généralement le THF pour solvant. Pour la photolyse, on peut par exemple utiliser une lampe à mercure haute pression *Philips HPK-125*. Typiquement, l'irradiation se fera sur une durée d'environ une heure, ou plus si
- 35 nécessaire.

Pour les dérivés monoglucosylés du ginkgolide A, une voie de synthèse possible est la suivante :



- Le 10-O-acétyl-ginkgolide A (1) (préparé à partir du ginkgolide A que l'on fait réagir durant 25 heures à température ambiante avec de l'anhydride acétique en excès dans de la pyridine) est traité durant une heure et demie à 30° C par environ 1,3 équivalent de glucosyl diazirine 2, la réaction étant effectuée dans le THF. Après évaporation et
- 5 cristallisation, on obtient alors 3 qui est traité par NH₃ dans MeOH pour donner le produit désacétylé 4. La débenzylation de 4 est ensuite effectuée de façon classique par hydrogénation avec Pd/C 10 % dans MeOH. On obtient alors le 3-O-(β-D-glucopyranosyl)ginkgolide A (5). On notera qu'on pourrait inverser les étapes de débenzylation et désacétylation.
- 10 De la même façon que l'on a réalisé la synthèse des dérivés monoglucosylés du ginkgolide A, on peut réaliser celle des dérivés monoglycosylés du ginkgolide A en utilisant d'autres glycosyl diazirines telles que celles décrites précédemment ou bien en réalisant dans des conditions classiques (décrites dans la littérature) la réaction de glycosylation.
-

A titre d'exemple, le 3-O-[(4-O-β-D-galactopyranosyl)-β-D-glucopyranosyl]ginkgolide A peut être obtenu par la voie suivante :

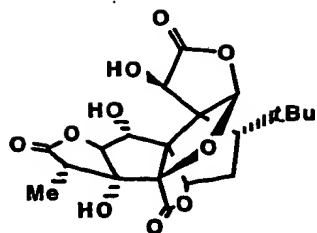


Le ginkgolide A (1) est traité par une solution de la diazirine 27 dans du THF durant une
5 heure. On obtient alors 28 avec un rendement de 90 %. 28 est débenzylé par
hydrogénation en présence de Pd/C 10 % pour donner 29. Enfin, 29 peut être

désacétylé par des méthodes classiques (par exemple NH_3/MeOH) pour donner le 3-O-[(4-O- β -D-galactopyranosyl)- β -D-glucopyranosyl]ginkgolide A (30). On peut bien sûr, comme précédemment, inverser les deux dernières étapes.

5 Si l'on souhaite obtenir le dérivé diglycosylé du ginkgolide A, il suffit de partir du ginkgolide A et non du 10-O-acétyl-ginkgolide A (1), et d'utiliser un excès de glycosyldiazirine ou de réactif glycosylant si l'on choisit une autre réaction de glycosylation.

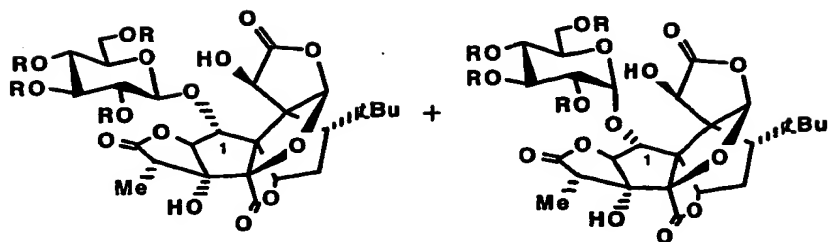
Une voie de synthèse possible des dérivés du ginkgolide B selon l'invention est la suivante :



6

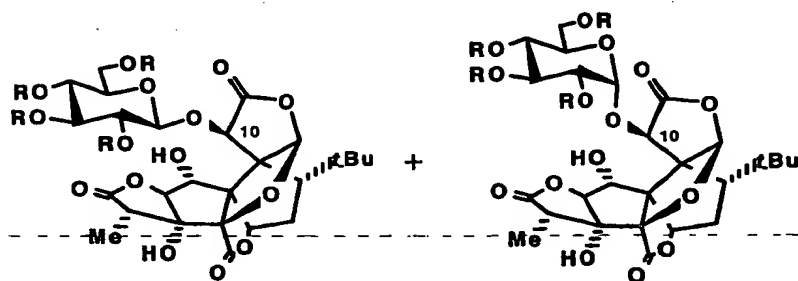


2



7 R = Bn \longrightarrow 19 R = H

8 R = Bn \longrightarrow 20 R = H



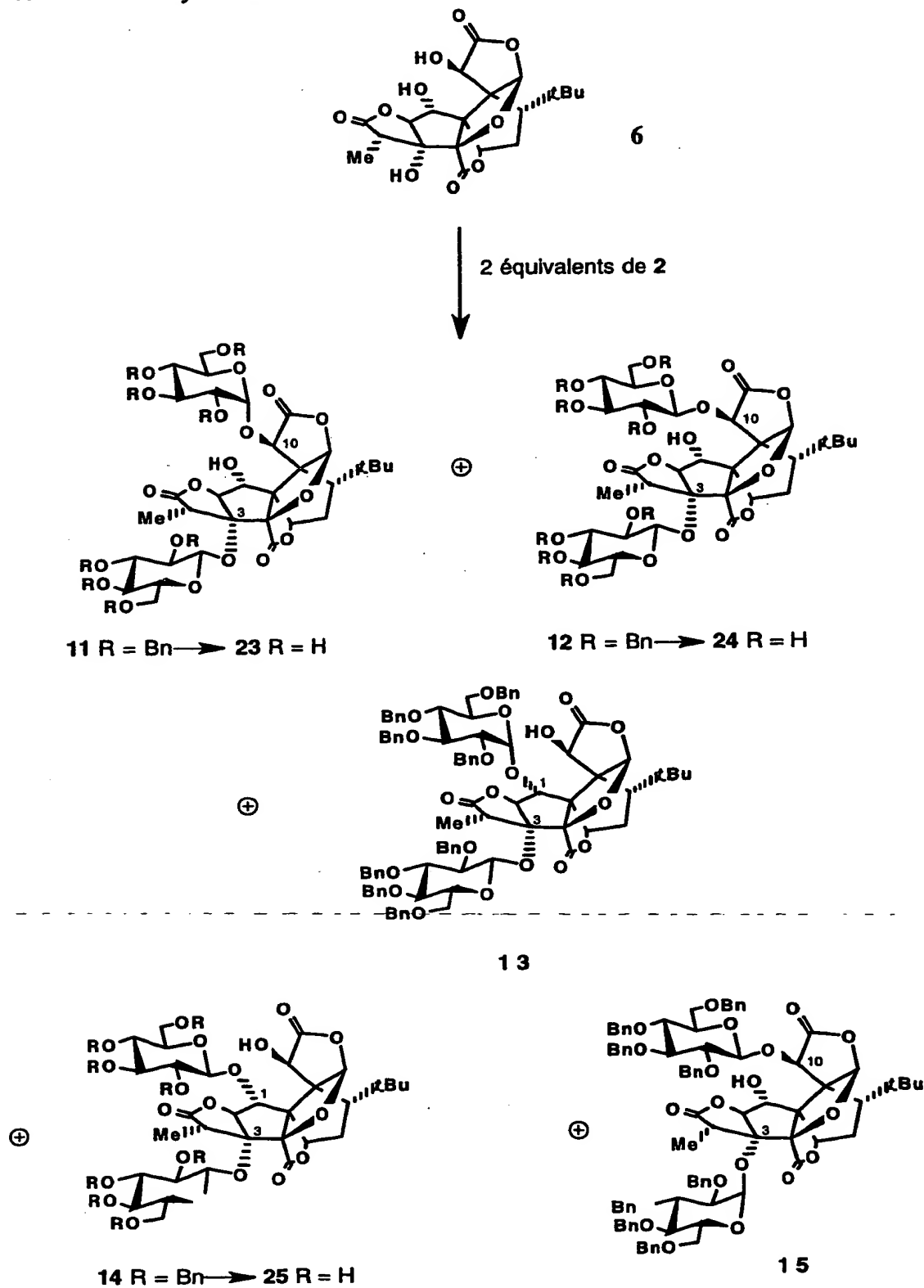
9 R = Bn \longrightarrow 21 R = H

10 R = Bn \longrightarrow 22 R = H

Pour obtenir les dérivés monoglucosylés du ginkgolide B (6), on choisira de préférence des conditions photolytiques pour la réaction de glycosylation, en utilisant de 1 à 1,35 équivalent de glucosyl diazirine 2 environ par équivalent de ginkgolide. La débenzylation des dérivés monoglycosylés 7, 8, 9 et 10 pour donner respectivement les composés 19, 20, 21 et 22 s'effectue comme décrit précédemment pour la débenzylation du composé 4.

Les dérivés monoglycosylés du ginkgolide B s'obtiennent de la même façon en partant d'autres glycosyldiazirines que 2, ou en partant d'un autre réactif glycosylant et en utilisant une réaction de glycosylation telle que celles décrites dans la littérature. Les étapes de déprotection suivant la réaction de glycosylation restent les mêmes.

Si l'on souhaite obtenir des dérivés diglucosylés du ginkgolide B, on pourra par exemple utiliser la voie de synthèse suivante :



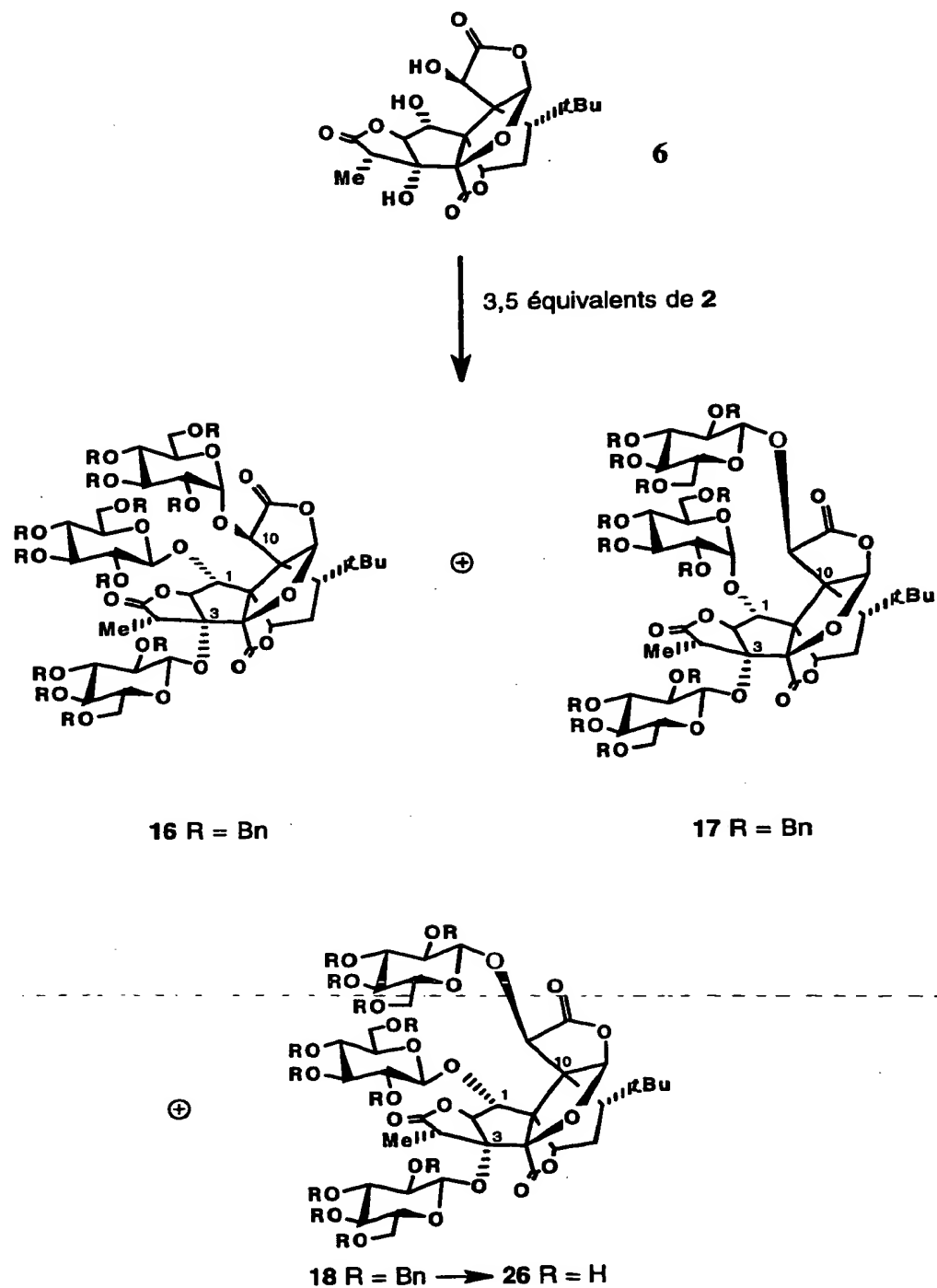
Pour obtenir les dérivés diglycosylés du ginkgolide B (6), on fait réagir 6 durant 1 heure à 30° C dans du THF avec 1 équivalent de glucosyl diazirine 2, puis on ajoute encore 1 équivalent de glucosyl diazirine 2 et on laisse réagir dans les mêmes conditions durant 17 heures. On obtient alors un mélange des dérivés diglycosylés 11, 12, 13, 14 et 15.

- 5 Ces dérivés peuvent ensuite être débenzylés par hydrogénation avec Pd/C 10 % dans MeOH.

Les dérivés diglycosylés du ginkgolide B s'obtiennent de la même façon en partant d'autres glycosyldiazirines que 2, ou en partant d'un autre réactif glycosylant et en utilisant une réaction de glycosylation telle que celles décrites dans la littérature. Les

- 10 étapes de déprotection suivant la réaction de glycosylation restent les mêmes.
-

Pour obtenir les dérivés triglucosylés du ginkgolide B, on utilisera la voie de synthèse suivante :



Les dérivés triglucosylés du ginkgolide B (6) s'obtiennent par réaction de 6 avec au moins 3,5 équivalents de glucosyl diazirine 2 dans du THF à 25° C, l'addition de 2 s'effectuant en 2 fois séparées par un intervalle de 24 heures par exemple. On laisse ensuite réagir pendant environ une journée et on obtient majoritairement le 1,3,10-O-
5 (2,3,4,6-tétra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)ginkgolide B (18). On obtient également le 1,3-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)-10-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)ginkgolide B (16) et le 1-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- α -D-glucopyranosyl)-3,10-O-(2,3,4,6-tétra-O-benzyl- β -D-glucopyranosyl)ginkgolide B (17). 18 peut ensuite être débenzylé par par hydrogénation avec Pd/C 10 % dans MeOH et on
10 obtient alors le 1,3,10-O-(β -D-glucopyranosyl)ginkgolide B (26). Par la même méthode, on pourra débenzyler 16 et 17 pour obtenir les dérivés débenzylés correspondants.

Les dérivés triglycosylés du ginkgolide B s'obtiennent de la même façon en partant d'autres glycosyl diazirines que 2, ou en partant d'un autre réactif glycosylant et en utilisant une réaction de glycosylation telle que celles décrites dans la littérature. Les
15 étapes de déprotection suivant la réaction de glycosylation restent les mêmes.

Le ginkgolide C pourra être glycosylé de façon analogue à celle utilisée pour les ginkgolides A ou B. L'homme du métier choisira la stœchiométrie en glycosyl diazirine ou en réactif glycosylant en fonction du degré de glycosylation souhaité (dérivé mono-, di-, tri- ou tétraglycosylé).

20 De la même façon, les procédés décrits précédemment pourront être appliqués aux ginkgolides J et M pour donner des dérivés glycosylés de ces derniers, ou aux dérivés alkoxyés des ginkgolides pour donner les composés glycosylés correspondants.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de l'invention peuvent être sous forme de solides, par exemple des poudres, des granules, des comprimés, des
25 gélules, des liposomes ou des suppositoires. Les supports solides appropriés peuvent être, par exemple, le phosphate de calcium, le stéarate de magnésium, le talc, les sucres, le lactose, la dextrine, l'amidon, la gélatine, la cellulose, la cellulose de méthyle, la cellulose carboxyméthyle de sodium, la polyvinylpyrrolidone et la cire.

Les compositions pharmaceutiques comprenant un composé de l'invention peuvent aussi
30 se présenter sous forme liquide, par exemple, des solutions, des émulsions, des suspensions ou des sirops. Les supports liquides appropriés peuvent être, par exemple, l'eau, les solvants organiques tels que le glycérol ou les glycols, de même que leurs mélanges, dans des proportions variées, dans l'eau.

L'administration d'un médicament selon l'invention pourra se faire par voie topique, orale, parentérale, par injection (intramusculaire, sous-cutanée, intraveineuse, etc.), etc.

La dose d'administration envisagée pour médicament selon l'invention est comprise entre 0,1 mg à 10 g suivant le type de substance dont le sujet à traiter est dépendant.

- 5 A moins qu'ils ne soient définis d'une autre manière, tous les termes techniques et scientifiques utilisés ici ont la même signification que celle couramment comprise par un spécialiste ordinaire du domaine auquel appartient cette invention. De même, toutes les publications, demandes de brevets, tous les brevets et toutes autres références mentionnées ici sont incorporées par référence.

10 **Etude pharmacologique des produits de l'invention :**

1. Etude des effets des extraits de Ginkgo biloba sur la dépendance de l'alcool :

Deux études ont été menées : l'une porte sur les effets de l'EGb 761, l'autre sur les effets d'un autre extrait de Ginkgo biloba, le CP 401, lequel ne contient pas de bilobalide mais
15 deux fois plus de ginkgolides que l'EGb 761 (6 %).

- 1) Des rats sont traités pendant 15 jours avec de l'alcool (on leur donne de l'éthanol à 10 % dans leur eau de boisson pendant la première semaine et de l'éthanol à 12,5 % ensuite). On leur administre par voie orale (gavage) 50 ou 100 mg/kg d'EGb 761 par jour durant les 5 jours qui précèdent l'arrêt de l'absorption d'alcool (à partir du 11^e jour) et les
20 3 jours qui suivent cet arrêt.

Les symptômes comportementaux ont été évalués durant les 3 jours suivant l'arrêt de l'absorption d'alcool chez trois groupes de rats (n=6) : le groupe témoin n'ayant reçu que de l'alcool, un groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 50 mg/kg d'EGb 761 et un autre groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 100 mg/kg d'EGb 761, les traitements à
25 l'EGb 761 ayant été administrés dans les conditions décrites ci-dessus. Les résultats de ces essais sont représentés sur le tableau (I) que l'on trouvera en annexe I.

On constate chez les animaux ayant reçu de l'EGb 761 que les symptômes de sevrage (7 critères) sont diminués de façon dose-dépendante et que les animaux ont également une hyperactivité motrice diminuée.

- 2) Des rats sont traités pendant 15 jours avec de l'alcool (on leur donne de l'éthanol à 10 % dans leur eau potable pendant la première semaine et de l'éthanol à 12,5 % ensuite). On leur administre par voie orale (gavage) 50 mg/kg d'extrait CP. 401 par jour durant les 5 jours qui précèdent l'arrêt de l'absorption d'alcool (à partir du 11^e jour) et les 3 jours qui suivent cet arrêt.

Les symptômes comportementaux ont été évalués durant les 3 jours suivant l'arrêt de l'absorption d'alcool chez trois groupes de rats (n=6) : le groupe témoin n'ayant reçu que de l'alcool et l'autre groupe ayant reçu l'alcool et un traitement à 50 mg/kg d'extrait CP 401 administré dans les conditions décrites ci-dessus. Les résultats de ces essais sont représentés sur le tableau (II) que l'on trouvera en annexe I.

On constate que les animaux qui ont reçu l'extrait CP 401 présentent une diminution des symptômes liés au sevrage par rapport aux animaux témoins intoxiqués.

2. Etude des effets des extraits de Ginkgo biloba sur la sensibilisation à l'amphétamine :

- 15 Une injection d'amphétamine (0,5 mg/kg IP) entraîne chez le rat une hyperactivité motrice (mesurée par actimétrie). L'administration, répétée tous les deux jours, huit fois, de la même dose d'amphétamine entraîne une augmentation progressive de l'activité locomotrice : ce phénomène est appelé "sensibilisation".

Des rats (n=8) soumis à l'administration d'amphétamine telle que décrite ci-dessus ont été soumis les 8 jours qui précèdent l'administration d'amphétamine et pendant toute la durée cette administration à un traitement par voie orale d'une dose d'EGB 761 de 100 mg/kg par jour ou d'une dose de 5 mg/kg par jour de ginkgolide A .

La mesure d'actimétrie a été effectuée durant 1 h après l'administration de l'amphétamine aux 9^e (premier jour d'administration d'amphétamine), 13^e, 17^e, 21^e et 25^e jour. Les résultats de ces essais sont représentés sur la figure A que l'on trouvera en annexe II.

On constate que la sensibilisation comportementale à l'amphétamine est réduite chez les animaux qui ont reçu du ginkgolide A à 5 mg/kg par jour. Un effet encore meilleur et tout à fait significatif est observé avec EGB 761 à 100 mg/kg par jour .

3. Etude des effets de l'extrait de Ginkgo biloba EGb 761 sur le syndrome de sevrage morphinique :

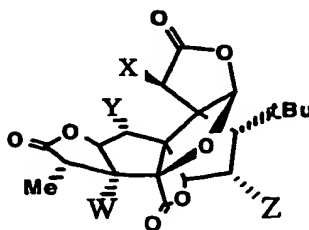
Des rats sont traités toutes les 8 heures (3 fois par jour) pendant 10 jours avec une dose de morphine par voie sous-cutanée entraînant une hyperactivité motrice (mesure par actimétrie). Le 11^e jour, on leur administre de la naloxone (3 mg/kg IP) et les signes de sevrage sont observés pendant 60 minutes : une série de signes comportementaux est comptabilisée, une série mesurée (hypothermie, perte de poids) ou bien une série cotée (échelle à 4 niveaux).

Des groupes de 8 rats sont traités par l'EGb 761 (50 ou 100 mg/kg par jour) pendant 4 jours avant l'administration de naloxone et 2 heures avant celle-ci. Un groupe de rats témoins intoxiqués ne reçoit que les injections de morphine avant la naloxone et un groupe témoins absolus ne reçoit que la naloxone.

L'analyse statistique entre les lots est faite avec les tests suivants : Anova paramétrique, test de Barlett pour vérifier l'homogénéité des variances et test de Dunnett pour comparaisons multiples.

Revendications

1. Utilisation d'un extrait de Ginkgo biloba pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les
5 amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.
2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'extrait de Ginkgo biloba est un extrait de type EGb 761.
3. Utilisation selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'extrait de Ginkgo biloba est un extrait de type CP 401.
- 10 4. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait de Ginkgo biloba contient au moins 5 % de ginkgolides.
5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que l'extrait de Ginkgo biloba contient au moins 50 % de ginkgolides.
6. Utilisation d'un composé de formule générale (I)



(I)

15

dans laquelle W, X, Y et Z représentent indépendamment les radicaux H, OH, alkoxy linéaire ou ramifié ou O-G_S, G_S-OH représentant un mono- ou un disaccharide, ou un de leurs dérivés ou analogues,

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S,

- 20 pour préparer un médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une dépendance et/ou une addiction, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

7. Utilisation selon la revendication 6, caractérisée en ce que :

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;

5 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente un radical OH ou O-G_S ;

10 - ou bien W représente H, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente un radical OH ou O-G_S ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;

étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

8. Utilisation selon la revendication 6 ou 7, caractérisée en ce que :

15 - ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente H et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical OH ou O-G_S et Z représente H ;

- ou bien W représente un radical OH ou O-G_S, Y représente un radical alkoxy linéaire ou ramifié et Z représente H ;

20 étant entendu que l'un au moins de W, X, Y ou Z représente un radical O-G_S.

9. Utilisation d'un ginkgolide ou d'un de ses dérivés ou sels pharmaceutiquement actifs pour préparer un médium médicament destiné à faciliter le sevrage d'individus dépendants de la consommation d'une substance engendrant une accoutumance et/ou une assuétude, telle notamment l'alcool, les amphétamines, le tabac, les drogues toxicomanogènes.

25 **10. Utilisation selon la revendication 9, caractérisée en ce que le ginkgolide est le ginkgolide A ou le ginkgolide B.**

ANNEXE I

Traitement (mg/kg)	TRE	EBR	CLA	SAC	MOT	EVA	SAU
aucun	7	17	15	12	11	6	5
EGb 761 (50)	5	9	8	6	6	3	2
EGb 761 (100)	0	5	4	2	3	0	1

Tableau I - Influence d'un traitement par la substance EGb 761 sur le nombre d'observations de chacun des symptômes d'abstinence au temps 24 heures post-sevrage

Traitement (mg/kg)	TRE	EBR	CLA	SAC	MOT	EVA	SAU
aucun	6	19	12	15	9	6	6
CP 401 (50)	4	11	6	7	5	4	3

Tableau II - Influence d'un traitement par la substance CP 401 sur le nombre d'observations de chacun des symptômes d'abstinence au temps 24 heures post-sevrage

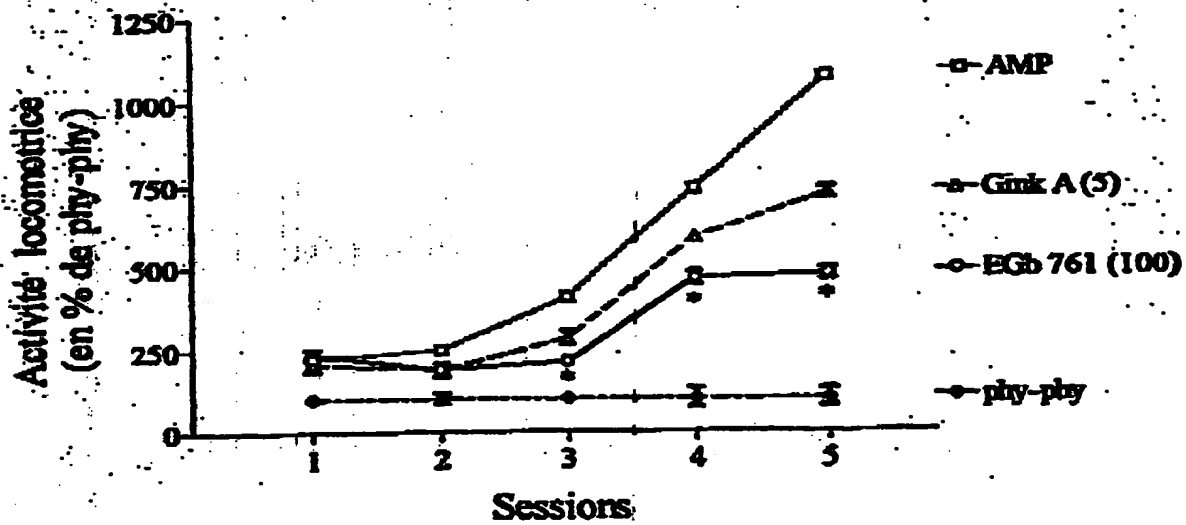
Légende commune aux tableaux I et II

TRE :	tremblements du corps
EBR :	ébrouements
CLA :	claquements des dents
SAC :	saccades des oreilles
MOT :	activité motrice
EVA :	tentatives d'évasion
SAU :	sauts / sursauts

Les symptômes sont notés de 0 à 3 selon leur intensité (0 = faible ; 3 = très prononcée).

ANNEXE II

Effet des substances EGb 761 et Ginkgolide A sur la sensibilisation à l'amphétamine



(*) significativement différent du groupe amphétamine ($p < 0.05$)

Figure A

